

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

1958

DIE TUBULÄRE RÜCKRESORPTION VON GLUCOSE
UNTER EINFLUSS VON RIBOFLAVINPHOSPHAT

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Bernd Dietrich Opelt
aus Fichtenau

Würzburg 1958

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. E. W o l l h e i m

DIE TUBULÄRE RÜCKRESORPTION VON GLUCOSE
UNTER EINFLUSS VON RIBOFLAVINPHOSPHAT

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Bernd Dietrich Opelt

aus Fichtenau

Würzburg 1958

Referent: Professor Dr. med. J. Moeller

Korreferent: Professor Dr. med. E. Wollheim

Tag der Promotion:

16. 7. 58

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	Seite	1
II.	METHODIK	Seite	2
III.	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	Seite	4
IV.	BESPRECHUNG	Seite	6
V.	ZUSAMMENFASSUNG	Seite	12
VI.	TABELLEN	Seite	14
VII.	ABBILDUNGEN	Seite	16



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0100

I. EINLEITUNG

Die Mikropunktionen von RICHARDS und seinen Mitarbeitern, durchgeführt an den Glomeruli von Froschnieren, entschieden die Frage der Arbeitsweise der Nieren zu Gunsten der Filtrations-Rückresorptions-Theorie. Nach ihr ist die Zusammensetzung des Glomerulusfiltrates bzw. Primärharnes identisch mit dem eiweißfreien Blutplasma. Die Zuckerkonzentration des Glomerulusfiltrates entspricht also der des Blutplasmas.

Zu den Hauptaufgaben der Niere gehört die Osmoregulation. Die körpereigenen harnpflichtigen Stoffe werden bis zu einem Schwellenwert entfernt. Für Glucose wird diese Schwelle bei einem Blutzuckergehalt von ungefähr 180 mg% angenommen. Sie stellt jedoch keine feste Größe dar, worauf an anderer Stelle noch eingegangen wird. Unterhalb dieses Schwellenwertes wird der im Primärharn enthaltene filtrierte Zucker von den Tubuli rückresorbiert. Die Rückresorption stellt eine aktive Zelleistung dar und geht mit einer Phosphorylierung einher, die nach VERZÁR von der Nebennierenrinde gesteuert wird.

Einige körperfremde Stoffe werden von der Niere nahezu total, also schwellenlos, ausgeschieden. Sie werden also nicht rückresorbiert. Ihre Konzentration im Urin multipliziert mit dem Harnminutenvolumen, dividiert durch die Konzentration im Blutplasma ist nach VAN SLYKE die Clearance des betreffenden Stoffes, die angibt, welche Plasmamenge in ccm/min in den Nieren von diesem Stoff gereinigt wird. Die Clearance von schwellenlosen Stoffen entspricht also der Menge des Plasmafiltrates der Glomeruli.

Der den Tubuli zur Rückresorption angebotene filtrierte Zucker berechnet sich als Produkt von Glomerulusfiltrat und Blutzucker. Wird das Angebot an filtriertem Zucker größer als die Rückresorptionskapazität der Tubuli, so erscheint Zucker im Urin. Der zugehörige Blutzuckerwert wird Zuckerschwelle genannt. Die Zuckerschwelle ist also einerseits abhängig vom Rückresorptionsvermögen der Tubuli, andererseits von der Größe des Glomerulus-

filtrates. Die Glucosekonzentration wird bis zur beginnenden Glykosurie um so höher ansteigen können, je kleiner die Primärharnmenge ist und umgekehrt.

Riboflavin (=Lactoflavin, Vit. B₂), mit dessen Phosphorsäure-ester unsere Untersuchungen durchgeführt wurden, fördert im Entwicklungsalter das Wachstum und die Zunahme des Körpergewichtes. Es ist als Fermentbestandteil ein Wasserstoffüberträger und tritt dabei im Komplex mit Adenosinphosphorsäure als Mono- oder Dinucleotid in Erscheinung. Riboflavin kommt als prosthetische Gruppe im gelben Atmungsferment und anderen Fermenten vor. Diese nehmen im engen Zusammenwirken mit anderen Fermentsystemen, z.B. im Coenzym I und II am Kohlenhydrat- und Eiweißabbau teil. Riboflavin fungiert als Wasserstoffüberträger bei der biologischen Oxydation der Glucose und gewisser Kohlehydratabbauprodukte. Klar umrissene Indikationen für die therapeutische Anwendung von Riboflavin gibt es noch nicht, da man die Symptome der Riboflavinavitaminose beim Menschen im einzelnen nicht kennt. (Zitiert aus KÜHNAU).

RÜHL und THADDEA erzielten durch Gaben von Lactoflavin eine Besserung der Glycosurie bei renalem Diabetes. Das gleiche berichten HOFF und LEITINGER. STEIGERWALD und GÖRLITZ berichten in zwei Fällen von renalem Diabetes von einer Erhöhung der Nierenschwelle für Glucose durch Behandlung mit Lactoflavin.

Wie LOHSE (Diss. 55) und CLAASSEN (Diss. 57) zeigten, unterliegt der energetische Prozeß der Rückresorption von Glucose in den Tubuli bei lange dauernder hoher Blutzuckerkonzentration mit der Zeit einer Ermüdung; die Rückresorption und damit auch die Nierenschwelle für Glucose nimmt ab. In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob und wie die Rückresorptionskapazität durch Gabe von Riboflavinphosphat beeinflußt werden kann.

II. METHODIK

Die zu untersuchenden Personen blieben am Morgen der Untersuchung nüchtern und erhielten etwa eine Stunde vor Untersuchungsbeginn 600 ccm Tee. Es erfolgte das Anlegen einer intravenösen

Dauertropf-Infusion 40%iger Traubenzuckerlösung, die gleichzeitig als Vehikel für die 10%ige Natriumthiosulfatlösung zur Clearancebestimmung diene. Die hochprozentige Traubenzuckerlösung wurde gewählt, um eine ausreichend hohe Blutzuckerkonzentration zu erreichen, welche eine maximale Sättigung der Tubuli und damit eine maximale Rückresorption gewährt. Auch wurde damit bezweckt, die Tubuli innerhalb kurzer Zeit in ihrer Rückresorptionskraft zu erschöpfen, ferner eine gut meßbare Zuckerausscheidung im Urin zu erzielen.

Frühestens 30 Minuten nach Beginn der Zuckerbelastung, nachdem die Zuckerausscheidung im Urin positiv war, wurde mit dem eigentlichen Versuch begonnen. Die Untersuchungsperioden der Tabellen und Abbildungen laufen erst von diesem Zeitpunkt ab. Die Untersuchung erstreckte sich im allgemeinen über 5 Perioden zu je 15 Minuten, mit der Vorperiode zu 30 Minuten also eine Zuckerbelastung von mindestens $1\frac{3}{4}$ Stunde.

Die Bestimmung des Glomerulusfiltrates erfolgte nach der von NEWMAN und GILMAN angegebenen und nach DUTZ modifizierten Clearancemethode mit Natriumthiosulfat.

Der Blutzucker wurde nach Entnahme von venösem Blut jeweils zu Periodenbeginn bzw. -ende mit Hilfe der colorimetrischen Methode am Eppendorf-Photometer (GARBADE) bestimmt. Wir stellten uns eine eigene Eichkurve auf, um einer eventuellen Änderung des angegebenen Extinktionswertes durch die gelb-grünlich fluoreszierende Farbstoffkomponente des Riboflavinphosphates vorzubeugen. (Bei der Enteiweißung des Blutes wird jedoch der Farbstoff schon eliminiert.) Auch ein colorimetrischer Vergleich von einer Traubenzuckerlösung bekannter Konzentration mit einem entsprechend konzentrierten Gemisch von Traubenzuckerlösung + Riboflavinphosphat + Natriumthiosulfat ergab kein signifikantes Abweichen der Extinktionswerte. (Siehe Tabelle auf Seite 15).

Der Urin wurde mittels Dauerkatheter gewonnen. Da die Ausscheidung in hinreichender Menge erfolgte, wurde auf Blasenspülung verzichtet. Die Urinsammelperioden begannen mit 2 bis 3 Minuten Verzugszeit nach Entnahme des Blutes für die Clearance- und Blutzucker-

bestimmung. Die Bestimmung der Urinzuckerkonzentration erfolgte durch Polarisation.

Das Riboflavinphosphat^{+) wurde in den meisten Fällen nach Ablauf der II. Periode gegeben, also zu Anfang bzw. innerhalb der III. Periode, und zwar 4 ccm = 100 mg in die Dauertropfinfusion. Der Urin zeigte schon in der gleichen Periode die typische gelbgrünliche Fluoreszenz des Riboflavins, ein Zeichen für die rasche Ausscheidung.}

Die nicht unmittelbar meßbaren Werte wurden wie folgt berechnet:

Der filtrierte Zucker

$$\text{Load} = \text{GlF} \times \text{BlZ} \quad \text{wobei}$$

BlZ = das Mittel der Blutzuckerkonzentration
zu Anfang und Ende einer Periode in mg %

Der rückresorbierte Zucker

$$\text{TmG} = \text{filtrierter Zucker} - \text{UZ} \quad \text{wobei}$$

UZ = ausgeschiedener Zucker in mg/min

Die Zuckerschwelle

$$\text{SZ} = \frac{\text{TmG}}{\text{GlF}} \cdot 100 \quad (\text{mg} \%)$$

III. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

In den Tabellen auf Seite 14/15 sind die Untersuchungsergebnisse zusammengefaßt. Untersucht wurden 12 Patienten, 7 Männer und 5 Frauen, meist jüngeren Alters.

Im Folgenden wird durch Vergleichen der erhaltenen Untersuchungswerte versucht, eine eventuell vorhandene Tendenz im Verlauf der Untersuchung festzustellen.

1. Die tubuläre Rückresorptionskapazität = TmG.

Im Verlauf der ersten zwei, manchmal drei Perioden zeigt sich entsprechend der vermehrten Zuckerausscheidung im Urin ein Abfall der TmG. Auffallend ist der Anstieg der TmG in der Periode der Riboflavinphosphatgabe oder der nächstfolgenden. Wenn man auch physio-

^{+) Für die Überlassung v. Riboflavinphosphat sind wir der Deutschen Hoffmann-La Roche AG zu Dank verpflichtet.}

logische Schwankungen in Betracht ziehen kann, so ist der Anstieg der TmG in seiner Höhe in der Mehrheit der Fälle so beträchtlich, auch liegt der Zeitpunkt des Wiederanstiegs so unmittelbar nach der Riboflavinphosphatgabe, daß zumindest von einer Beeinflussung der TmG durch Riboflavinphosphat gesprochen werden kann. (Siehe auch Abb. I).

2. Die Schwelle = SZ.

Die Schwelle des Übertrittes von Glucose in den Harn errechnet sich als Quotient von TmG und Glomerulusfiltrat, ist also von ihrer Größe abhängig. Sie zeigt ein der TmG entsprechendes Verhalten, nämlich Abfall in den Perioden vor, und Wiederanstieg in den Perioden nach Riboflavinphosphatgabe mit wenigen Ausnahmen, auf die in der Besprechung eingegangen wird. (Siehe auch Abb. II)

3. Der Quotient L/TmG .

Das Absinken der TmG mit nachfolgendem Wiederanstieg ist nicht nur absolut, sondern auch relativ zum filtrierte Zucker ($Load = L$). Der Quotient L/TmG steigt zunächst an, d.h. die Rückresorption läßt gegenüber dem Angebot an filtrierte Zucker nach, um dann nach Gabe von Riboflavinphosphat, wenn die TmG ansteigt, wieder abzufallen. Der Ausgangswert wird aber nur in seltenen Fällen erreicht. Dies hat aber weniger in einem Nachlassen der tubulären Rückresorptionskapazität als in einem vermehrten Angebot an filtrierte Zucker die Ursache. (Abb. III).

3. Der Urinzucker = UZ.

In den meisten Fällen steigt die Menge des ausgeschiedenen Zuckers im Verlauf der ersten beiden Perioden steil an. Der weitere Verlauf ist unregelmäßig. Ein manchmal auftretendes Geringerwerden der Glykosurie ist nicht so bedeutend, wie es vielleicht als Folge einer Steigerung der tubulären Rückresorption zu erwarten wäre. Doch ist einzuwenden, daß das Angebot an filtrierte Zucker im Verlauf der Untersuchung schwankt. Ein absolutes Geringerwerden der Glykosurie als Folge einer Steigerung der TmG wäre aber nur bei einem gleichbleibenden Zuckerangebot zu erwarten. In den meisten Fällen sieht

man jedoch einen Anstieg des Angebotes an filtrierte Zucker nach Riboflavinphosphatgabe, während indessen die ausgeschiedene Zuckermenge nicht in dem gleichen Maße zunimmt, in manchen Fällen sogar abnimmt. (Siehe Abb. IV).

Daß die Menge des Urinzuckers in einem linearen Verhältnis zum Anstieg des Blutzuckers zunimmt, wie es ab einem Blutzuckerspiegel von 376 mg% angenommen wird, ist nicht deutlich zu ersehen. Dies könnte man ebenfalls als eine Folge der Wirkung von Riboflavinphosphat auffassen. (Siehe Abb. V).

5. Der Blutzucker = BlZ.

Der Blutzuckerspiegel steigt innerhalb der ersten Perioden stärker an als in den folgenden. Die Höhe der Blutzuckerkonzentration dürfte im Durchschnitt der geforderten von ca. 370 mg% entsprechen (SZENES und FÖLDI, GOVAERTS), welche eine maximale Sättigung der Tubuli und damit auch eine maximale Rückresorption gewährleistet.

IV. BESPRECHUNG

Zunächst soll der Begriff der maximalen Rückresorptionskapazität = TmG und der Schwelle für Nierengesunde erläutert werden. Es wird dann an Hand der Untersuchungen auf den Abfall der TmG bzw. Schwelle bei längerdauernder Zuckerbelastung und deren Wiederanstieg nach Gabe von Riboflavinphosphat eingegangen.

Die tubuläre Rückresorptionskapazität schwankt normalerweise zwischen einem Tiefstwert (minimale Rückresorptionskapazität) und einem Höchstwert (maximale Rückresorptionskapazität = TmG) in einem bestimmten Blutzuckerkonzentrationsbereich in Abhängigkeit von dem Angebot an filtrierte Zucker = Load. (GOVAERTS, SZENES und FÖLDI u.a.). Der Tiefstwert ist dann erreicht, wenn ab einem bestimmten Filtrat-zuckerangebot Zucker im Urin erscheint, d.h., wenn dieses Angebot an filtrierte Zucker größer ist als die Resorptionskapazität der resorptionsschwächsten Nephronen. Der Höchstwert ist virtuell und gibt die Blutzuckerkonzentration an, bei welcher die resorptionsstärksten Nephronen gesättigt sind und beginnen, Zucker auszuschcheiden. Von der individuellen Rückresorptionsleistung eines

Nephrons hängt es ab, bei welchem Blutzuckerspiegel es beginnt, Zucker in den Harn passieren zu lassen (SMITH).

Nach diesen Ausführungen ist es also nicht ganz richtig, wenn wir den für unsere Rückresorption gefundenen Wert mit TmG = maximaler Rückresorptionskapazität bezeichnen. Wir erfassen unter diesem Begriff den Durchschnittswert der Rückresorptionskapazität aller Nephronen, sowohl der mit minimaler als auch mit maximaler Rückresorption. Außerdem gibt unsere TmG - richtiger wohl mit mittlerer Rückresorptionskapazität analog der Govaerts'schen mittleren Sättigungsschwelle benannt - auch nicht den Wert der maximalen Rückresorption bezogen auf die Gesamtheit der Nephronen an, sondern nur den Wert für das augenblickliche Resorptionsvermögen, seien sie nun noch nicht voll gesättigt oder schon erschöpft. Unsere TmG ist also als solche kein absoluter Wert.

Entsprechend der Eigenschaft der einzelnen Nephronen, je nach ihrer individuellen Rückresorptionskapazität früher oder später bei steigender Blutzuckerkonzentration Zucker in den Harn passieren zu lassen, spricht GOVAERTS von einer Eintrittsschwelle, einer maximalen und einer mittleren Sättigungsschwelle. Die mittlere Sättigungsschwelle ist das statistische Mittel aller Nephroneneinzel-schwellenwerte. Sie entspricht sinngemäß unserem angegebenen Schwellenwert.

REUBI gibt folgende Normalwerte an, ausgehend von einer maximalen Glucoserückresorptionskapazität $TmG = 300 \text{ mg/min}$: Eintrittsschwelle = $180 \text{ mg\%}$, Höchstschwelle = $244 \text{ mg\%}$. SMITH fand für die TmG höhere Werte, dementsprechend auch für die Höchstschwelle.

Bei länger dauernder Zuckerbelastung sinkt die tubuläre Rückresorptionskapazität ab und zwar unabhängig vom Angebot an filtriertem Zucker, was auf eine Erschöpfung aktiver Rückresorptionsvorgänge bezogen wird (LOHSE, Diss 55, CLAASSEN, Diss. 57). Auch bei unseren Untersuchungen war dies zu beobachten. So fällt die tubuläre Rückresorptionskapazität in den meisten Fällen in den ersten beiden Perioden einer Untersuchung und würde wohl noch geringer werden, wenn nicht durch Riboflavinphosphat der Abfall aufgehalten würde bzw. ein Wiederanstieg der TmG erfolgte (Siehe auch Abb. I). In den

Fällen 4 der Tabelle I und 5 der Tabelle II steigt allerdings die tubuläre Rückresorption auch von der ersten zur zweiten Periode und im letzteren Fall auch noch weiter an, doch liegt ihr Ausgangswert der TmG mit 220 mg/min (Tab. I, Fall 4) und 154 mg/min (Tab. II, Fall 5) unter dem von REUBI für eine maximale Rückresorptionskapazität geforderten Wert von 300 mg/min. Das bedeutet aber, daß die resorptionsstärksten Nephronen noch nicht gesättigt sind, die Rückresorptionskapazität insgesamt also noch ansteigen kann (Siehe Abb. VI). Ein deutlicher Abfall der TmG zeigt sich in allen jenen Fällen, wo ihr Ausgangswert über 300 mg/min liegt.

Die Schwelle zeigt sich dem Verhalten der tubulären Rückresorptionskapazität entsprechend. Geht die Schwelle von niederen Ausgangswerten aus, so zeigt sie einen Anstieg auch vor der Gabe von Riboflavinphosphat (Tab. I, Fall 4 und 6, Tab. II, Fall 5). Es scheint hier die Maximalschwelle, für die REUBI 244 mg% fordert, noch nicht erreicht zu sein, so daß ein weiterer Anstieg der Schwelle durch Einbeziehung von Nephronen mit höherer Eigenschwelle erfolgen kann. Geht die Schwelle von höheren Werten aus, so zeigt sich auch hier ein typischer Abfall des Schwellenwertes in den ersten zwei Perioden.

Durch Gabe von Riboflavinphosphat läßt sich nun die tubuläre Rückresorption und damit auch der Schwellenwert dahingehend beeinflussen, daß ein weiteres Absinken der Werte, wie es nach den Untersuchungen von LOHSE und CLAASSEN zu erwarten wäre, nicht erfolgt. Es wird sogar ein Wiederanstieg der TmG und der Schwelle erreicht.

Die tubuläre Rückresorption steigt in allen Fällen nach vorher erfolgtem Abfall des Wertes wieder an und mit Ausnahme der Fälle 5, 6, 7 Tab. I, wo der Wiederanstieg in der nächstfolgenden Periode stattfindet, noch in der dritten Periode, in welcher zu Anfang Riboflavinphosphat gegeben wurde. In den Fällen 1 und 3 Tab. I wurde Riboflavinphosphat zu Anfang der zweiten bzw. zu Anfang der vierten Periode gegeben, dementsprechend erfolgt der Wiederanstieg der Rückresorption in diesen Perioden. Zur Veranschaulichung ist in der Abb. I die TmG als Funktion der Zeit dargestellt im Ablauf einer Untersuchung.

Die Abb. II zeigt das Verhalten der Schwelle. Auch sie zeigt deutlichen Anstieg in der Periode der Riboflavinphosphatgabe, im Falle 6 und 7 Tab. I jedoch entsprechend dem Verhalten der TmG, im Fall 3 Tab. I und Fall 5 Tab. II unabhängig von der TmG um eine Periode verzögert. Es wurden sogar höhere Werte als der Ausgangswert erreicht, was wohl damit zusammenhängt, daß der tabellarische Schwellenanfangswert schon nicht mehr mittlerer Schwellenwert ist, sondern ein dem Zustand der Sättigung bzw. Erschöpfung entsprechend gesunkener.

Der Quotient L/TmG (filtrierter Zucker/tubuläre Rückresorptionskapazität) sagt etwas aus über die Relation Glomerulusfiltration - Tubulusresorption der Nephronen, der sog. "glomerulären Aktivität". Je größer er ist, ausgehend von gleicher Blutzuckerkonzentration, desto mehr verschiebt sich das Gleichgewicht Filtration - Resorption zugunsten der Filtration. Andererseits wird der Quotient natürlich auch bei verminderter tubulärer Resorption größer. Ein Maßstab für die Zunahme der TmG ist also der Grad des Geringerwerdens des Quotienten L/TmG , vorausgesetzt, daß das Angebot an filtriertem Zucker (Load) nicht kleiner wird. Es ist aber eher zu beobachten, daß Load während der Untersuchung ansteigt.

LOHSE stellte bei länger dauernder Zuckerbelastung von Nierengesunden einen Anstieg des Quotienten L/TmG fest und schließt daraus, daß sich der aktive Mechanismus der Rückresorption zu erschöpfen scheint. Während also bei den Nierengesunden die Rückresorption im Verhältnis zum Filtrat Zuckerangebot abnimmt (Anstieg des Quotienten L/TmG), bleibt nach LOHSE bei den Diabetikern und den tubulären Insuffizienzen dieses Verhältnis unverändert und liegt bei $L/TmG = 1,25$ für Diabetiker.

In Abb. III ist der Quotient L/TmG als Funktion der Zeit dargestellt. Bei Betrachtung der Kurven fällt auf, daß der Quotient nach Gabe von Riboflavinphosphat in dem selben Grade geringer wird, in welchem er vorher angestiegen war. Je erschöpfter die Tubuli in Beziehung zum Angebot an filtriertem Zucker sind, desto deutlicher kommt die Wirkung von Riboflavinphosphat zum Ausdruck. Im Fall 5 Tab. I zeigt sich keine typische Verlaufsänderung der Kurve nach Gabe von Riboflavinphosphat. L/TmG liegt bei 1,25. Nach WATSCHINGER

ist jedoch eine maximale Sättigung der Tubuli erst dann erreicht, wenn die Menge des filtrierten Zuckers die tubuläre Rückresorptionskapazität um mehr als 25% übersteigt, d.h., wenn der Quotient größer als 1,25 ist.

Die Wirkungsweise von Riboflavinphosphat läßt sich mit der Annahme erklären, daß es sich bei der Rückresorption der Glucose im proximalen Teil des Tubulus um einen fermentativen Prozeß handelt, der mit einer Phosphorylierung einhergeht.

Nach VERZAR ist für die Zuckerresorption wegen der dabei stattfindenden Phosphorylierung Lactoflavin, und zwar in der Form seines Phosphorsäureesters, notwendig. Dies gilt ebenso für andere Kohlehydratumsetzungen im Organismus. Lactoflavin (= Riboflavin), das eigentliche Vit. B₂, besteht chemisch aus Iso-Alloxazin und einer Pentose, der Ribose. Durch Veresterung mit Phosphorsäure bildet sich die Wirkungsgruppe (Coferment) des gelben Atmungsfermentes. Diese Veresterung des Lactflavins ist an die Gegenwart des Nebennierenrindenhormons gebunden. Die schweren Störungen im Zuckerhaushalt bei Fehlen der Nebennieren sind nach VERZAR sowohl durch Corticosteron als auch durch Lactoflavinphosphorsäure, dagegen nicht durch Lactoflavin allein zu beseitigen.

Der familiär auftretende renale Diabetes, eine Herabsetzung der Nierenschwelle für Zucker, kann aus verschiedenen Ursachen auftreten. Manche Fälle des renalen Diabetes sind nach Untersuchungen von HOFF und LEITINGER durch eine Störung der Rückresorption des Zuckers in den Tubuli der Nieren bedingt; die genannten Autoren konnten, ebenso wie schon eingangs erwähnte Untersucher, in diesen Fällen die Glykosurie durch Gaben von Lactoflavin beseitigen. Im Fall des renalen Diabetes erscheint eine Störung der Phosphorylierung im Sinne von VERZAR auch auf Grund der Untersuchungen von LUNDSGAARD wahrscheinlich, der bei Phlorizinvergiftung, welche einen renalen Diabetes hervorruft, eine Hemmung des Phosphatasen-Phosphatases-Systems nachgewiesen hat.

In unseren Fällen wurde durch eine lange dauernde Zuckerbelastung eine Erschöpfung der Tubuli in ihrer Rückresorptionskraft angestrebt. Durch die unphysiologisch hohe Belastung des Ferment-

systems der Tubuli bei den Rückresorptionsprozessen wurde versucht, einen Mangelzustand innerhalb dieses Fermentsystems zu erreichen. Das Riboflavinphosphat wurde gegeben, nachdem die Rückresorptionskapazität der Tubuli gesunken war. Es trat dann eine Steigerung der Rückresorption auf. Es ist also anzunehmen, daß Riboflavinphosphat an die Stelle eines bei der Rückresorption verbrauchten Fermentes oder Fermentbestandteiles tritt, worauf auch STEIGERWALD und GÖRLITZ in ihrer Arbeit über zwei Fälle von renalem Diabetes, die sie mit Lactoflavin erfolgreich behandelten, hinweisen.

Man kann sich auch die Frage vorlegen, ob Riboflavinphosphat es ermöglicht, eine Steigerung der tubulären Rückresorptionskapazität und damit der Schwelle über die Beseitigung des Erschöpfungszustandes hinaus zu erreichen. Wir möchten aber annehmen, daß eine Erschöpfung des zu der Phosphorylierung benötigten Fermentes Voraussetzung für die Wirkung von Riboflavinphosphat ist, welche demnach umso größer ist, je erschöpfter die Tubuli sind. (Siehe auch Abb.III, Text Seite 9). Welcher Art die Ursache dieses Fermentmangels ist, ob er organisch bedingt ist, wie es Steigerwald und Görlitz in ihrer Arbeit für den renalen Diabetes annehmen, oder ob er wie in unserem Fall im Versuch durch Erschöpfung hervorgerufen wird, sollte keine Rolle spielen. In beiden Fällen ist der Fermentmangel quantitativer Art. Aus dieser Betrachtung ergibt sich auch die Indikation für eine eventuelle Behandlung von Fällen mit erniedrigter tubulärer Rückresorption bzw. Schwelle. HOFF schließt aus der Tatsache, daß nicht alle Fälle von renalem Diabetes auf Laktoflavin ansprechen, daß es sich bei dem klinischen Begriff "renal Diabetes" offenbar um ein Syndrom handelt, das aus verschiedenen Ursachen entstehen kann.-

Vielleicht könnte man die Fälle mit einem quantitativen Mangel an Ferment, die also auf Lactoflavin ansprechen, von solchen Fällen trennen, deren niedere Schwelle in einer qualitativen Schädigung des Fermentsystems beruht, etwa in der Weise, daß bei letzteren ausreichend Ferment vorhanden ist, dieses jedoch nicht zur Wirkung gelangt.

Sobald eine morphologische Schädigung des Tubulusepithels vorliegt, ist keine Wirkung von Riboflavinphosphat zu erwarten. Eine

solche liegt vor bei der tubulären Insuffizienz (WOLLHELM). Hierbei finden wir auch keine erniedrigte Zuckerschwelle, sondern eine hohe Nierenschwelle für Zucker, die nach MOELLER und REX ein Symptom der tubulären Insuffizienz ist. Einen Anstieg der Zuckerschwelle bei einem länger dauernden Diabetes erklärt KLEINSCHMIDT mit einer vermehrten fermentativen Tätigkeit der Tubulusepithelien. Für die tubuläre Insuffizienz jedoch nehmen MOELLER und REX an, daß die erhöhte Zuckerschwelle infolge einer vermehrten Rückdiffusion der Glucose durch die geschädigten Tubulusepithelien zustande kommt. Die Schwelleneigenschaft der Tubuli ist also verloren gegangen.

Auf die Beeinflussung der tubulären Rückresorption durch Riboflavinphosphat bei Diabetikern wird in einer weiteren Arbeit von BECKER (Diss.) näher eingegangen.

Ob der Erfolg einer Behandlung niederer Nierenschwelle mit Riboflavinphosphat nur ein temporärer, d.h. solange ein genügend hoher Riboflavinphosphat Spiegel im Kreislauf besteht oder ein andauernder ist, bleibt Untersuchungen über einen längeren Zeitraum vorbehalten. In unseren Fällen, bei denen wir die erniedrigte Zuckerschwelle im Versuch durch lange dauernde hohe Zuckerbelastung hergestellt haben, ist kein Effekt über die Versuchsdauer hinaus zu erwarten. In manchen Fällen (Fall 4 u. 6 Tab. I, Fall 2 Tab. II) fällt die TmG schon während der Untersuchung nach vorher erfolgtem Wiederanstieg ab. Wir möchten annehmen, daß Voraussetzung für die Wirkung ein genügend hoher Blutspiegel von Riboflavinphosphat ist, der angesichts der raschen Ausscheidung auf die Dauer wohl schwer zu erreichen ist.

V. ZUSAMMENFASSUNG

12 Patienten wurden mit einer Glucosedauertropfinfusion belastet, sodaß eine Glykosurie auftrat. Gleichzeitig wurde die Natriumthiosulfatclearance bestimmt, ferner Blutzuckerkonzentration und ausgeschiedener Zucker. Es konnte so die tubuläre Rückresorptionskapazität für Glucose errechnet werden. Es wurde beobachtet, wie diese sich nach Gabe von Riboflavinphosphat in die Infusion verhält.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

1. Das tubuläre Rückresorptionsvermögen = TmG, welches bei länger dauernder Glucosebelastung infolge Erschöpfung der Tubuli absinkt, steigt wieder an nach Gabe von Riboflavinphosphat.
2. Als Folge der wieder ansteigenden TmG steigt auch der Schwellenwert für Glucose, welcher ebenfalls zunächst abgesunken war.
3. Es wird daher angenommen, daß Riboflavinphosphat das Rückresorptionsvermögen der Tubuli nach deren vorhergehender Erschöpfung steigert, indem es an die Stelle von Fermenten oder Fermentbestandteilen tritt, welche bei der mit der Resorption einhergehenden Phosphorylierung aufgebraucht werden.

Die in den folgenden Tabellen gebrauchten Abkürzungen bedeuten:

Per	= Periode
T	= Dauer der Periode in Minuten
MV	= Harnminutenvolumen in ccm/min
UZ	= ausgeschiedener Zucker in mg/min
BlZ	= Blutzuckerkonzentration in mg%
GlF	= Glomerulusfiltrat in ccm/min
L	= Filtrierter Zucker in mg/min
TmG	= Rückresorbierter Zucker in mg/min
L/TmG	= Quotient aus filtrierte m u. rückres. Zucker
SZ	= Nierenschwelle für Zucker in mg%

Tabelle I (Männer)

		min	$\frac{\text{ccm}}{\text{min}}$	$\frac{\text{mg}}{\text{min}}$	mg%	$\frac{\text{ccm}}{\text{min}}$	$\frac{\text{mg}}{\text{min}}$	$\frac{\text{mg}}{\text{min}}$		mg%
1. Hof.,Depress.	Per	T	MV	UZ	B1Z	GlF	L	TmG	L/TmG	SZ
1436/56	→ I	20	10,9	22	212	114	242	220	1,10	193
	II	20	14,8	30	226	158	357	327	1,11	206
	III	20	12,5	Sp.	217	94	205	205	1,0	218
	IV	13	9,8	29	208	146	304	275	1,15	187
2. Thi.,Gastr.	Per	T	MV	UZ	B1Z	GlF	L	TmG	L/TmG	SZ
1902/56	I	20	4,2	55	301	89	268	213	1,25	237
	→ II	20	9,1	109	367	61	224	115	1,94	188
	III	20	9,1	101	392	83	325	224	1,45	244
	IV	20	7,8	140	409	117	478	338	1,41	289
3. Fle.,veg.Dyst.	Per	T	MV	UZ	B1Z	GlF	L	TmG	L/TmG	SZ
1775/56	I	15	7,3	101	316	146	452	351	1,29	240
	II	15	11,4	160	380	116	440	280	1,57	242
	→ III	15	10,3	126	322	130	418	292	1,43	224
	IV	20	9,0	135	269	174	468	327	1,75	186
	V	20	4,3	86	271	181	490	404	1,21	223
4. Hop.,Sinusit.	Per	T	MV	UZ	B1Z	GlF	L	TmG	L/TmG	SZ
1545/56	I	15	12,5	75	202	146	295	220	1,34	150
	→ II	15	5,7	148	251	206	517	369	1,40	179
	III	15	7,2	160	292	231	675	515	1,31	224
	IV	15	10,8	162	247	204	504	342	1,46	168
5. Hem.Glom.neph.	Per	T	MV	UZ	B1Z	GlF	L	TmG	L/TmG	SZ
1556/56	I	16	9,6	19	357	114	407	388	1,03	341
	→ II	15	13,3	67	353	92	325	258	1,25	280
	III	15	9,7	49	358	64	229	180	1,26	281
	IV	15	4,9	54	405	77	312	258	1,20	336
	V	15	5,3	64	392	129	506	442	1,14	342
6. Vog.,Hepatit.	Per	T	MV	UZ	B1Z	GlF	L	TmG	L/TmG	SZ
2911/56	I	15	4,3	120	317	129	409	289	1,41	224
	→ II	15	8,4	143	444	71	315	172	1,81	242
	III	15	24,0	192	487	65	317	125	2,53	192
	IV	15	11,0	132	436	109	475	343	1,20	315
	V	15	7,5	188	414	111	460	272	1,69	245
7. Fre., Hepatit.	Per	T	MV	UZ	B1Z	GlF	L	TmG	L/TmG	SZ
1809/56	I	15	10,2	102	425	93	400	298	1,34	320
	II	15	13,0	117	466	82	382	265	1,44	322
	→ III	15	9,3	140	431	84	387	247	1,56	295
	IV	15	6,9	152	534	85	455	303	1,50	356
	V	15	7,3	204	564	104	587	383	1,54	369

In Tab. I und II (Erklärung der Abkürzungen auf der Seite vorher) sind die Untersuchungsergebnisse zusammengefaßt. Die Zuckerbelastung geht über alle Perioden. Der Pfeil vor der Periodenzahl soll den Zeitpunkt der Zugabe von Riboflavinphosphat in die Dauertropfinfusion angeben.

Tabelle II (Frauen)

		min	ccm	mg	mg%	ccm	mg	mg		mg%
		min	min	min		min	min	min		
1. Heg., Cystitis	Per T	MV	UZ	B1Z	GlF	L	TmG	L/TmG	SZ	
1945/56	I 15	10,6	Ø	168	148	248	-	-	-	
	II 15	4,0	Ø	192	109	209	-	-	-	
	III 15	4,3	Ø	195	124	242	-	-	-	
	IV 17	8,1	Ø	173	131	208	-	-	-	
2. Her., Tonsill.	Per T	MV	UZ	B1Z	GlF	L	TmG	L/TmG	SZ	
1725/56	I 17	10,1	152	375	94	352	200	1,76	193	
	II 13	10,6	290	502	111	452	162	2,79	148	
	III 15	9,3	270	580	97	562	292	1,89	302	
	IV 15	5,3	180	554	116	642	462	1,39	390	
	V 15	7,7	323	454	137	626	303	2,32	222	
	VI 15	3,7	174	428	82	350	176	1,99	215	
3. Pal., Gastr.	Per T	MV	UZ	B1Z	GlF	L	TmG	L/TmG	SZ	
1996/56	I 15	15,2	76	342	109	373	297	1,25	272	
	II 15	11,2	112	419	70	293	181	1,61	259	
	III 15	6,8	177	475	116	551	374	1,47	322	
	IV 15	5,3	175	480	128	614	449	1,36	350	
	V 15	6,1	232	502	159	798	566	1,40	356	
4. Kuh., Pyeloneph.	Per T	MV	UZ	B1Z	GlF	L	TmG	L/TmG	SZ	
	I 15	10,7	86	381	99	377	291	1,29	294	
	II 15	10,6	127	420	95	399	272	1,47	286	
	III 15	5,7	177	454	126	572	395	1,45	314	
	IV 15	8,0	240	496	149	738	498	1,48	334	
	V 15	7,3	219	511	144	736	517	1,43	359	
5. Klo., Pyeloneph.	Per T	MV	UZ	B1Z	GlF	L	TmG	L/TmG	SZ	
	I 15	9,5	48	288	70	202	154	1,31	220	
	II 15	11,2	56	339	69	234	178	1,31	257	
	III 15	6,0	66	319	100	319	253	1,23	253	
	IV 15	6,4	77	319	110	351	274	1,28	249	
	V 15	4,1	49	379	106	395	346	1,14	326	

Tabelle III: Colorimetrischer Vergleich einer Traubenzuckerlösung mit einem entsprechend konzentrierten Gemisch von Traubenzuckerlösung + Riboflavinphosphat + Natriumthiosulfatlösung

	Die Extinktionswerte waren für			
	75mg%	150mg%	300mg%	600mg%
Traubenzuckerlösung:	0,16	0,28	0,47	0,81
Trzlösg. + Riboflph.	0,14	0,27	0,46	0,82
+ Nathiosulflösg.:				

TmG (mg/min)

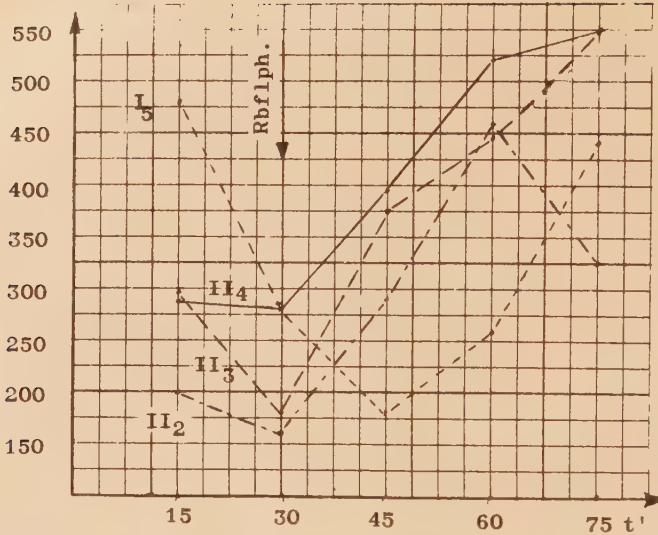


Abb.I Die tubuläre Rückresorptionskapazität = TmG vor und nach Gabe von Riboflavinphosphat (=Pfeil bei 30'). Text auf Seite 4,7 u.8.

SZ(mg%)

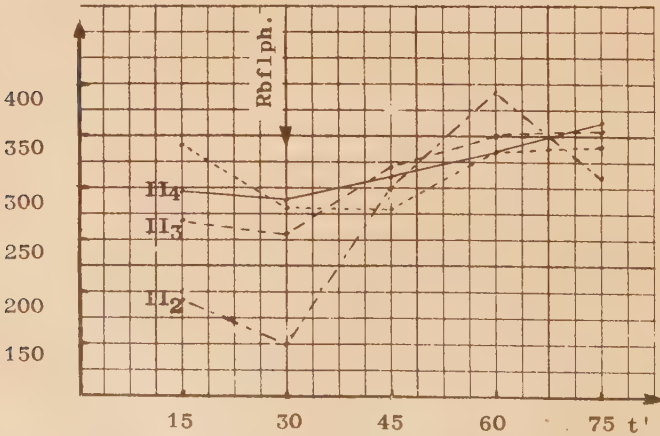


Abb.II Die Zuckerschwelle vor und nach Gabe von Riboflavinphosphat (Pfeil bei 30'). Text auf Seite 5 und 8.

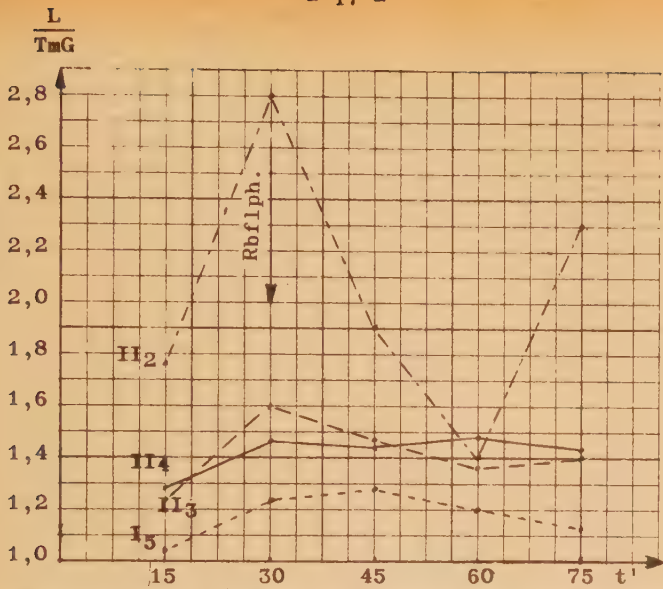


Abb. III: Das Verhältnis Angebot an filtriertem Zucker zu rück-resorbiertem Zucker vor u. nach Gabe von Riboflavin-phosphat (Pfeil bei 30'). Text auf Seite 5 und 9.

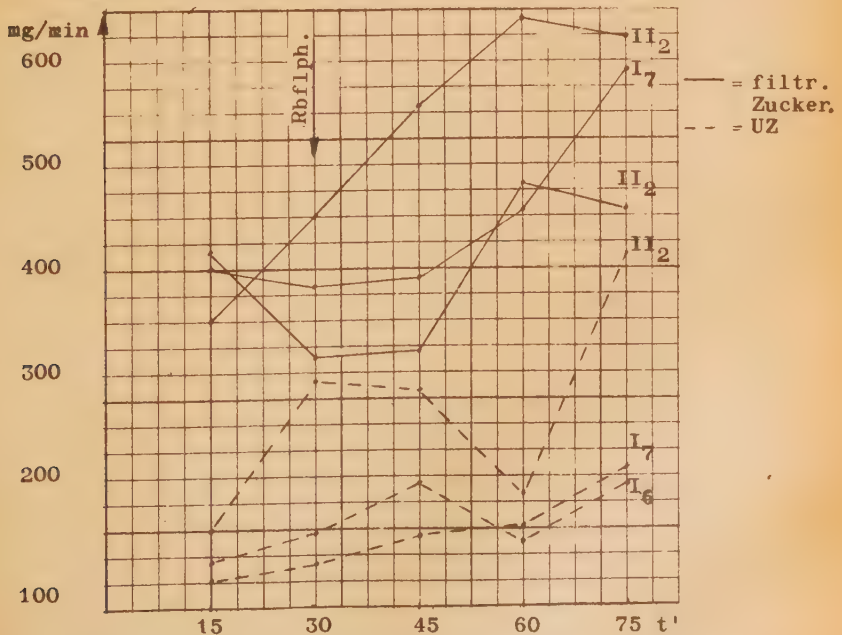


Abb. IV: Der filtrierte Zucker = Load und der Urinzucker = UZ im Verlauf der Perioden (Text Seite 5)

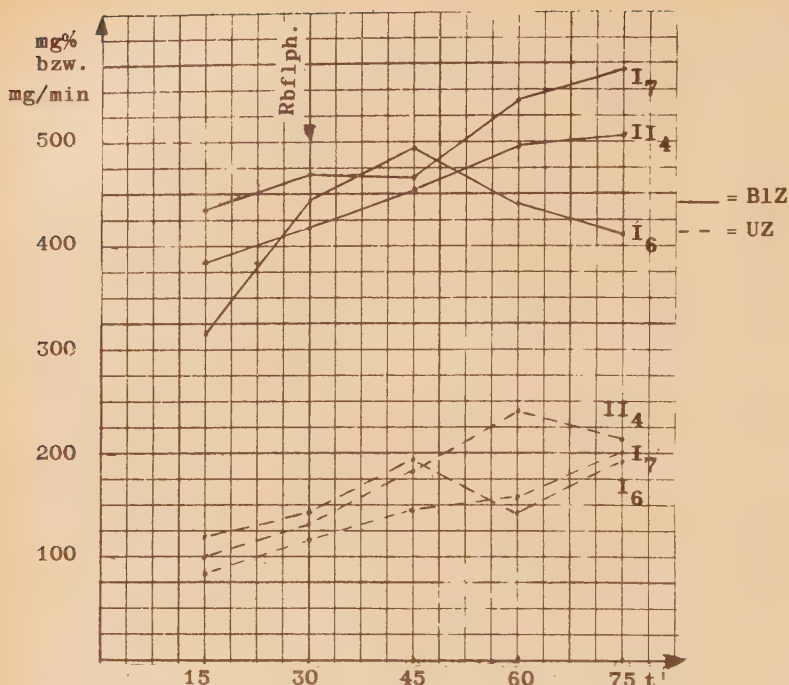


Abb.V: Blutzucker = BlZ u. Urinzucker = UZ im Verlauf der Perioden. (Text Seite 6).

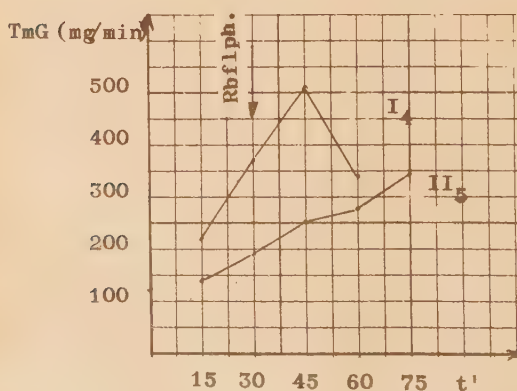


Abb.VI: Die TmG zeigt nicht den typischen Abfall und Wiederanstieg (vergl. Abb. I), wenn der Ausgangswert unter 300 mg/min liegt. (Text Seite 7/8)

Herrn Prof.Dr.med. J. Moeller bin ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Anleitung zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Prof.Dr.med. E. Wollheim möchte ich für die Gewährung des Arbeitsplatzes und die freundliche Übernahme des Korreferates meine Dankbarkeit ausdrücken.

L I T E R A T U R

1. BROD, J.: Praktische Ausnützung der modernen Nierenphysiologie
Zeitschrift für die gesamte Innere Medizin und ihre Grenzgebiete 1,30 (1955)
2. BÜRGER, M.: Einführung in die pathol. Physiologie
Thieme, Leipzig 1956
3. CLAASSEN, W.: Untersuchungen zur tubulären Rückresorptions-Kapazität für Glucose bei Nierengesunden unter Anwendung der Natrium-Thiosulfat-Clearance
Diss.Univ.Würzburg 1957
4. DUTZ, H.: Untersuchungen der Nierenfunktion mit Hilfe der Clearance-Methodik bei konstantem und abfallendem Plasmaspiegel.
Zeitschrift für die inn.Med. und ihre Grenzgebiete 13,615 (1952)
5. FARBER, S.J.,
E.Y.BERGER und
D.P.EARLE: Effect of diabetes and insulin on the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose
The Journal of Clinical Investigation 2,125 (1951)
6. GARBADE, K.H.: Bestimmung der "wahren" Glucose im Blut
Photometer "Eppendorf"
7. GREIF, St. und
E.MORO: Zum Problem der diabetischen Blutzuckerschwelle
Wiener klin.Wochenschrift 47,901 (1952)
8. GOVAERTS, M.P.: Acta clin.belg.5,1 (1950)
9. HÄNZE, S. und
A.KLEINSCHMIDT: Die Dynamik der renalen Zuckerschwelle beim Diabetes mellitus
Ärztl.Wochenschrift 21,487 (1954)
10. HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie
Thieme, Stuttgart 1954
11. HOFF, F. und
H.LEITINGER: Untersuchungen über renalen Diabetes
Deutsches Archiv f.klin.Medizin 4,352 (1943)

12. KLEINSCHMIDT, A.: Die Stellung der Niere im Kohlehydrat-stoffwechsel
Klin.Wschr.37/38,873 (1953)
13. KÜHNAU, J.: Das Vitamin B₂
in "Ernährungslehre", herausgeg.von Stepp,
Springer Verlag, Berlin 1939
14. LOHSE, F.: Untersuchungen zur tubulären Rückresorp-
tionskapazität für Glucose bei lang-
dauernder Zuckerbelastung
Diss.Würzburg 1955
15. LUNDSGAARD: zitiert bei Hoff, F. (10)
16. MOELLER, J. und Nierenfunktionsstörung bei tubulärer In-
W.REX: suffizienz
Zeitschrift f.klin.Medizin Bd.150,
103-169 (1952)
17. MOELLER, J.: Tubuläre Insuffizienz
Regensburger Jahrbuch für ärztliche
Fortbildung Bd.IV 1956
18. REUBI, F.: Helvet.med.Acta 18 (1951) 2:69
19. RICHARDS, A.N.: Methods and results of direct investi-
gations of the function of the kidney.
Beaumont lecture (1929)
20. ROBERTSON, J.A. Mechanism of lowered renal threshold for
und C.H.GRAY: glucose in diabetes
The Lancet July 4,12 (1953)
21. RÜHL, A. und Deutsch.Archiv für klin.Med.1,182 (1938)
S.THADDEA:
22. SMITH, H.W.: Lectures on the kidney
Univers.of Kansas, Lawrence 1943
23. STEIGERWALD und Ein Beitrag zur Frage des renalen Dia-
GÖRLITZ: betes
Die Medizinische 16,609 (1956)
24. SZENES, T. und Schweiz.med.Wochenschrift 36,876 (1948)
M.FÖLDI:
25. VERZÁR: Funktionen der Nebennierenrinde
Schwabe, Basel, 1939
26. WATSCHINGER, B.: Wiener Zeitschrift für Innere Medizin
6,241 (1951)
27. WOLLHEIM, E.: Über die tubulären Funktionsstörungen
der Niere
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 211 (1952)

LEBENS LAUF

Ich wurde am 5.8.1933 als Sohn des Dipl.Ing.Friedrich Opelt und seiner Ehefrau Ilse, geb. Meitzel, in Fichtenau bei Berlin geboren.

Nach vierjähriger Grundschulzeit in Berlin besuchte ich das Gymnasium zu Steglitz, welches zu dieser Zeit nach Rastenburg in Ostpreußen evakuiert war. Infolge der Kriegsdienstversetzung meines Vaters nach Württemberg besuchte ich die Oberschule in Waiblingen und später in Stuttgart-Bad Cannstatt. Im März 1952 bestand ich an der Johannes-Kepler-Oberschule in Bad Cannstatt die Reifeprüfung.

Die Semester Sommer 1952 bis einschließlich Winter 1954/55 immatrikulierte ich an der Universität Würzburg. Dort bestand ich im Oktober 1954 die ärztliche Vorprüfung. Nach jeweils einem Semester in Innsbruck und München immatrikulierte ich die klinischen Semester in Würzburg, wo ich im März 1958 mein Studium mit dem Staatsexamen abschloß.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Bened Opelt

